昆明动物所在精神分裂症分子遗传机制研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/16330.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

精神分裂症（Schizophrenia）是重性精神疾病，临床特征包括错觉、幻觉、妄想、缺乏动力、认知障碍等。基于双生子的遗传学研究显示精神分裂症遗传力约79~81%，表明遗传因素在精神分裂症中具有重要作用。目前，已开展系列大规模的全基因组关联研究（Genome-wide association studies，GWASs），报道了上百个与精神分裂症显著相关的单核苷酸多态性位点（Single nucleotide polymorphisms，SNPs）。GWASs发现的多数精神分裂症风险遗传变异位于非编码区，提示这些风险遗传变异或是通过调控基因表达而非改变蛋白质结构或功能来影响精神分裂症易感。因此，发现和鉴别已报道的精神分裂症风险基因座（Loci）中具有调控作用的功能（或致病）遗传变异及阐明其分子调控机制，将为精神分裂症的遗传分子机制解析提供重要数据。

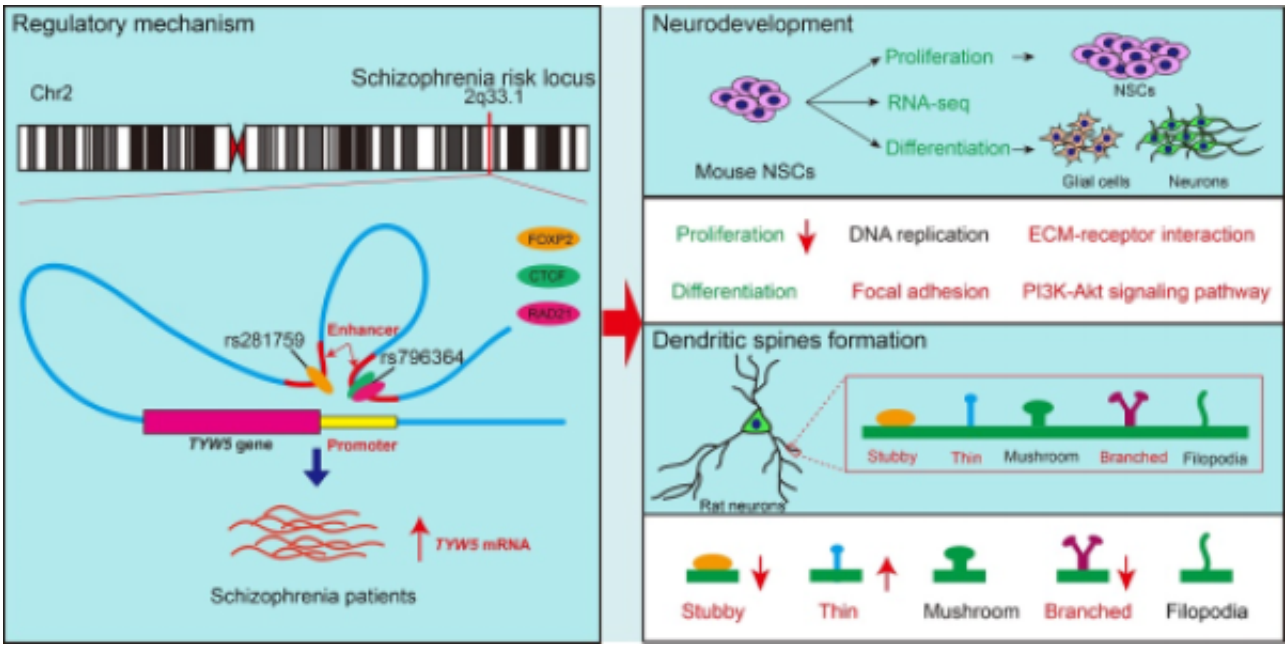
大规模的GWASs表明，2q33.1风险基因座中遗传变异与精神分裂症显著相关。由于连锁不平衡（Linkage disequilibrium，LD）和基因表达调控的复杂性，风险基因座中P值最小的遗传变异大都不是致病遗传变异。确定风险基因座中的功能遗传变异是后GWAS时代的挑战之一。中国科学院昆明动物研究所研究员罗雄剑课题组前期利用功能基因组学（Functional genomics）方法，在已报道的108个精神分裂症风险基因座中鉴别到132个功能SNPs（*Nature Communications*，2019），其中2个功能SNPs（rs796364、rs281759）位于2q33.1区域，且rs796364影响转录因子CTCF和RAD21结合，rs281759影响转录因子FOXP2结合。

为了进一步阐明这2个功能遗传变异在精神分裂症中的潜在作用和机制，罗雄剑课题组开展了系列研究。遗传学研究证实这2个功能遗传变异在东亚人群中与精神分裂症显著相关，ENCODE的ChIP-Seq、DNase-Seq及组蛋白修饰数据表明，这2个功能遗传变异位于具有转录活性调控区域（即调控元件）内，并与CTCF、RAD21和FOXP2转录因子结合。进一步的双荧光素酶报告基因实验、凝胶迁移阻滞实验（Electrophoretic mobility shift assay，EMSA）、人类大脑表达数量性状基因座（Expression quantitative trait locus，eQTL）分析、CRISPR-Cas9介导的基因组编辑、转录因子敲降实验以及脑部Hi-C数据表明，rs7963
64和rs281759可能通过干
扰CTCF、RAD21和FOXP2结合来调控远端基因*TYW5*
表达。与正常人相比，*TYW5*
在精神分裂症患者脑中表达显著上调，提示*TYW5*
在精神分裂症中具有关键作用。神经

干细胞实验进一步揭示*TYW5*
过表达影响细胞增殖和分化，表明*TYW5*
在神经发育中起到重要作用。
同时，神经元树突棘形态分析发现，*TYW5*
过表达影响树突棘密度和比例，表明*TYW5*
在神经元树突棘形成中可能发挥重要作用。*TYW5*
过表达与正常神经干细胞的转录组分析提示，其差异表达基因主要富集在DNA复制等生物学通路中，且KEGG分析提示*TYW5*
调控与精神分裂症相关信号通路，包括细胞外基质（ECM）受体互作通路、黏附斑（Focal adhesion）和PI3K-Akt通路。该研究表明功能遗传变异rs796364和rs281759可能通过影响转录因子（CTCF、RAD21和FOXP2）结合来调控远端基因*TYW5*
表达，进而影响神经发育和树突棘形态发生，导致精神分裂症易感。

近日，相关研究成果以*Regulatory variants at 2q33.1 confer schizophrenia risk by modulating distal geneTYW5expression*为题，发表在*Brain*
上。研究工作得到云南省科技厅重点项目、中科院战略性先导科技专项培育项目、云南省科技厅创新团队项目、云南省科技厅杰出青年项目、国家自然科学基金面上项目、中科院“西部之光”人才培养计划的资助。

论文链接



精神分裂症风险基因座2q33.1的分子机制解析模式图

研究团队单位：昆明动物研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发